

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

469

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

AJZENMAN ANNA

née à Drzewica, Pologne, le 25 Novembre 1906

De quelques imperfections
dans les résultats obtenus
par la sulfamidothérapie
de la blennorragie

Président: M. CHEVASSU, *Professeur*

STUDIO STENO-DACTYL

5, rue du Pont-de-Lodi

PARIS (VI)

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

AJZENMAN ANNA

née à Drzewica, Pologne, le 25 Novembre 1906

De quelques imperfections dans les résultats obtenus par la sulfamidothérapie de la blennorragie



Président: M. CHEVASSU, *Professeur*

STUDIO STENO-DACTYL
5, rue du Pont-de-Lodi
PARIS (VI)
1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR- VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LEVY-VALENSI
Pathologie expérimentale et comparée.....	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	LAIGNEL- LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE : Pathologie chirurgicale.
BARIETY : Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) : Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) : Hydrologie.
BONNET : Bactériologie.
BOULANGER : Chimie.
BOULIN : Pathologie médicale.
BROUET : Pathologie médicale.
BULLIARD : Histologie.
CACHERA : Pathologie médicale.
CORDIER : Anatomie.
COSTE : Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger) : Urologie.
DELARUE : Anatomie pathologique.
DELAY : Pathologie médicale.
DEGREZ (H.) : Physique.
DESOILLE : Médecine légale.
DIGONNET : Obstétrique.
DOGNON : Physique.
FEVRE : Pathologie chirurgicale.
FUNK-BRENTANO : Pathologie chirurgicale.
GALLIARD : Parasitologie.
GARCIN : Pathologie médicale.
M^{lle} GAUTHIER-VILLARS : Anatomie pathologique.
GAYET : Physiologie.

MM.

DE GENNES : Pathologie médicale.
GIROUD : Histologie.
HAGUENAU : Pathologie médicale.
HALPHEN : Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON : Hygiène.
LACOMME : Obstétrique.
LANTUEJOUL : Obstétrique.
LAVIER : Parasitologie.
LELONG : Pathologie médicale.
LEMAIRE : Pathologie expérimentale.
LENEGRE : Pathologie médicale.
M^{lle} J. LEVY : Pharmacologie.
MARCHAL : Pathologie médicale.
MENEGAUX : Pathologie chirurgicale.
MOLLARET : Pathologie médicale.
MOUQUIN : Pathologie médicale.
PATEL : Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS : Pathologie chirurgicale.
RENARD : Ophtalmologie.
RICHET : Physiologie.
SENEQUE : Pathologie chirurgicale.
SICARD : Pathologie chirurgicale.
SOULIE : Pathologie médicale.
SUREAU : Obstétrique.
TURPIN : Pathologie médicale.
WILMOTH : Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE : Pathologie chirurgicale.
BUSQUET : Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT : Physiologie.
GUENIOT : Obstétrique.
HEITZ-BOYER : Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN : Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS : Pathologie chirurgicale.
LE LORIER : Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE : Parasitologie.
PIEDELIEVRE : Médecine légale.
VAUDESCAL : Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE.
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER .
DONZELOT ...
DUVOIR
GASTINEL
LAROCHE (G.).
LIAN
MOREAU
SEZARY

Clinique médicale.

MM.
BASSET
BROCQ
CADENAT
FEY
GATELLIER ...
de GAUDART
d'ALLAINES.
LEVEUF
MOULONGUET.
MOURE
QUENU

Clinique chirurgicale.

MM.
ECALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Bien faible témoignage de ma reconnaissance pour tout ce qu'elle a fait pour moi.

A MES SŒURS ET A MES FRERES

Dont les sacrifices incessants m'ont permis d'achever ma tâche, qu'ils croient à ma gratitude et à mon amour fraternel.

AU DOCTEUR I. JOSSIPOWICZ

*Compagnon de ma vie, à qui je dois la
joie du travail en commun, comme sont
communs pour nous les peines et le
bonheur.*

A MES BELLES-SŒURS ET A MES BEAUX-FRÈRES

A MES NIECES ET A MES NEVEUX

A MON COUSIN S. SZAFRAN

A MA COUSINE D. GRONER ET SA FAMILLE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVASSU

Professeur de Clinique urologique,
Membre de l'Académie de Médecine,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui ajoute à la bienveillante sympathie qu'il a bien voulu nous manifester en de pénibles circonstances, l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'hommage de nos sentiments profondément reconnaissants et de notre respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE PARIS
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
DE REIMS

AU DOCTEUR DANZIGER
Assistant du Professeur Agrégé Docteur FEY

Ma gratitude.

INTRODUCTION

L'application des dérivés organiques du soufre dans la thérapeutique antigonococcique a apporté une transformation complète du pronostic individuel et social de la blennorragie. Le nombre des guérisons obtenues sur de très nombreux cas traités évolue, en effet, entre 90 et 97 0/0 suivant les auteurs (Girard, par exemple), surtout s'il s'agit de produits bien étudiés, dont la toxicité a été exactement dosée et dont la posologie a été nettement définie par les expérimentateurs compétents.

Ces trois conditions étant réalisées, les accidents imputables à la sulfamidothérapie doivent pratiquement être éliminés, les seuls risques subsistant étant ceux des sensibilités individuelles, des terrains allergiques dont l'éventualité est difficile à prévoir.

Il n'en reste pas moins que, dans la sulfamidothérapie, on peut voir apparaître des accidents sanguins, cutanés, nerveux, pouvant même être mortels. Ces accidents sont dûs soit à des erreurs de posologie, soit à des produits insuffisamment purifiés, soit

à des intolérances médicamenteuses dont nous avons parlé plus haut.

Mais, en dehors de ces accidents à proprement parler toxiques il est une certaine catégorie de cas dont certains sont déjà bien connus — mais controversés — dont d'autres semblent pratiquement ignorés.

Nous voudrions, après avoir rappelé ces incidents et les quelques phénomènes qui nous semblent importants, tenter de montrer quels sont les faits de sulfamidorésistance, en donner quelques exemples relevés dans les services auxquels nous collaborons, tenter également, à la lumière des indications rapportées, d'en expliquer la pathogénie.

Nous sommes encore là dans le domaine des hypothèses, mais ces hypothèses elles-mêmes ne méritent-elles pas d'être exposées.

ACTION DES SULFAMIDES SUR LA MORPHOLOGIE DU GONOCOQUE

Le Dr. Ray Jones, de Seattle, après une série de recherches effectuées sous le contrôle et avec l'assistance du Département d'Hygiène de l'Etat de Washington, écrit : « Les sulfamides sont susceptibles de révolutionner l'identification de laboratoire des gonocoques, les caractéristiques microscopiques de ceux-ci ont changé. » En effet, dit-il, après les premières quarante-huit heures, l'individu s'adapte à la possibilité d'effets nocifs du médicament, et en même temps devient plus « tolérant » au bacille.

De même, le bacille s'adapte à de nouvelles conditions provoquées dans son milieu de croissance, et une souche chimio-résistante des bacilles peut alors se développer. La preuve semble pouvoir être administrée par des constatations de laboratoire simples : des cas de blennorragie ont été contractés, l'individu infectant n'étant porteur d'aucun germe susceptible d'être identifié comme gonocoque, autrement que par

des méthodes de culture susceptible de reproduire du gonocoque après repiquage sur un nouveau milieu naturel.

L'attention sur une telle éventualité avait été appelée par une statistique du Gouvernement local de l'Etat de Washington.

Vers mai-juin 1937, la vente des sulfamides fut répandue sur une vaste échelle à Seattle, non seulement dans les pharmacies, mais dans les cafés, les petits restaurants, etc. Toutes les femmes des maisons de passe (nombreuses dans ce port) entreprirent de se traiter elles-mêmes et, en quelques semaines, les médecins de ces maisons n'eurent plus à signaler de nouveaux cas de blennorragie. Toutefois, en clientèle privée, les médecins praticiens et les urologistes n'enregistrèrent aucune diminution du nombre des nouvelles infections. En trois mois, des médecins qui, depuis un an, n'avaient eu aucun cas à signaler, virent l'efflorescence de toute une série d'infections récentes, dans des milieux même où l'on n'aurait pas eu lieu d'en suspecter la possibilité. Cette recrudescence fut alors attribuée à deux causes :

1° Le faux sens de sécurité, qui peut être créé dans l'esprit du public (nous verrons plus loin que ce sens de sécurité a agi ailleurs qu'en Amérique);

2° L'impossibilité pour les laboratoires d'individualiser les gonocoques dans les nouveaux frottis qui leur sont soumis.

En effet, en ce qui concerne ce deuxième point, il semble que l'on ait, dans un très grand nombre

de cas, pu constater après sulfamidothérapie une modification profonde de la morphologie des gonocoques.

Un prélèvement effectué sur lame après nettoyage du méat donne des cellules épithéliales et de pus dégénérés. Des éléments non identifiables apparaissent. Le gonocoque est modifié dans ses aspects physiques, ses qualités tinctoriales, ses rapports cellulaires.

Quelques cas illustrés par Jones par des microphotographies viennent à l'appui de ses dires :

Cas N° 1.

L'examen sur lame d'une malade traitée par les sulfamides et apparemment guérie montre : les gonocoques répandus sur, autour et entre les cellules épithéliales sont plus caractéristiques que ceux avoisinant une zone centrale de phagocytose, qui sont nettement atypiques. Pas d'autre élément de diagnostic de blennorrhagie.

Quelques jours après cette « guérison », la malade revient, et une lame montre alors la présence de gonocoques typiques.

Cas N° 2.

Malade soignée pendant dix jours par les sulfamides. Considérée guérie. Revient au bout d'une semaine : blennorrhagie subaiguë. L'examen de la lame démontre la présence de gonocoques atypiques et de diplocoques poussant sur les cellules épithéliales. Un phagocyte contient un diplocoque simple et un double

Gram négatif. Le reste de la lame est d'aspect semblable.

Cas N° 3.

Récidive dix jours après cessation du traitement par sulfamides. Au moment de cette récidive, la lame ne montrait que des bacilles courts coliformes au stade précoce de division localisés sur la cellule épithéliale et apparaissant ainsi comme intracellulaires. Pas de gonocoques typiques.

Cas N° 4.

Récidive douze jours après cessation du traitement. Au moment de cette récidive on n'a trouvé que des bacilles courts coliformes au stade précoce de division et des bacilles atypiques Gram-positifs. Une coloration au bleu de méthylène a coloré plus activement ces derniers éléments.

Sur ces divers cas, seul le premier révèle la présence de gonos atypiques. Quant aux autres cas, si ce n'a été la connaissance de l'anamnèse, il n'aurait pas été possible de déceler le gonocoque. La coloration au Gram élimina les saprophytes Gram positifs, qui se trouvèrent par hasard rattachés à un leucocyte et franchement extracellulaires.

Dans le cas de bacilles coliformes courts au stade divisionnaire précoce avec disposition diplococcique, la coloration différentielle fut inutile. La coloration au bleu de méthylène peut cependant donner une intensité accrue à des jeunes gonocoques et serait ainsi d'une aide précieuse.

ROLE DU MICROCOCCUS CATARRHALIS DANS
LES INFECTIONS VENERIENNES CATALO-
GUEES « GONOCOCCIQUES ».

Ce rôle ne semble qu'avoir été entrevu par Marcel Pinard. Il a été mis en lumière par Jones (loc. cit.) de la manière suivante : Ayant présent à l'esprit le fait que, dans les maisons closes, une enquête lui avait révélé l'immense majorité des clients qui, au coït, préfèrent la fellatio, il eut l'idée de pratiquer des prélèvements systématiques sur les loges péri-amygdaliennes des prostituées de ces maisons.

Le micrococcus catarrhalis a été trouvé dans le tiers des cas, distinguable facilement sur lames. Ce micrococcus catarrhalis a été retrouvé dans les frottis uréthraux variant alors légèrement comme taille et comme forme.

Dans les formes jeunes, la disposition diplococcique était alors légèrement plus prononcée que dans les gonos. Toutefois, cette caractéristique est insuffisante pour établir un diagnostic différentiel entre infections à micrococcus catarrhalis et gonocoque.

En conclusion, de nombreux écoulements catalogués comme gonococciques peuvent être la traduction visible de l'élimination d'une infection à micrococcus catarrhalis contractée non par le coït mais par la fellatio. Le micrococcus catarrhalis étant particulièrement sulfamidosensible, de nombreuses guérisons « magiques » de blennorragie peuvent être simplement des guérisons d'infections de cet ordre (Jones).

COMPORTEMENT DES REACTIONS SEROLOGI- QUES AU COURS DE LA SULFAMIDOTHERA- PIE DE LA GONOCOCCIE.

La sulfamidothérapie modifie profondément les réactions sérologiques de la syphilis au cours du traitement de la gonococcie. Le fait a été signalé d'abord par Marquardt dans *Dermatologische Wochenschrift* du 3 septembre 1938; l'auteur, sans insister, constatait alors simplement que le diagnostic de la syphilis par la réaction de Wassermann était faussé par la sulfamidothérapie de la gonococcie, de même que Walpers avait constaté une modification de cette Wassermann au cours de la malariathérapie de la blennorragie.

Pisacane, après quelques constatations cliniques, expérimente sur l'animal et publie ses résultats dans *Il Policlinico*, sez. prat. de juillet 1939. Georges Vandermarlière, dans sa thèse de Paris 1940 (Prof. Gougerot) apporte un certain nombre de cas personnels, en rapportant des observations de Marcel Pinard, citées par le professeur Gougerot à la Troisième Conférence Française de la Blennorragie (9 mars 1939). En effet, Marcel Pinard, soignant un syphilitique blennorragique par les deux traitements associés Novar-Novamide buvable puis injectable, a vu le malade revenir avec B.W. positive et récidive de la gonococcie.

Vandermarlière divise ses sujets comme suit :

1° Malades théoriquement non syphilitiques : 5 cas. Bordet-Wassermann, Réaction au Citochol, Meinicke négatives au début du traitement sulfamidé. Deux au moins des réactions (B.W. et M.K.R.) sont positives en fin de traitement. Les réactions se négativent dans 4 cas, dix à douze jours après cessation des sulfamides, restent positives dans un cas où la syphilis peut être suspectée.

2° Malades porteurs d'une syphilis latente : 4 cas. Les réactions sont faiblement positives au début de la sulfamidothérapie, fortement positives à la fin du traitement.

Expérimentation sur l'animal.

Les réactions sont faiblement positives au début de la sulfamidothérapie, très fortement positives en fin du traitement.

Il semble donc, d'après ces constatations cliniques et les expériences qui se poursuivent d'ailleurs actuellement :

1° Que chez les syphilitiques avérés la sulfamidothérapie réactive les réactions de la syphilis et que la blennorragie soit amenée à récidives (Pinard).

2° Que chez les syphilitiques latents on obtienne une vive activation des réactions sérologiques.

3° Que, dans les cas des malades théoriquement non syphilitiques, l'activation de ces réactions soit le

signe d'une syphilis insoupçonnée latente et peut-être d'une hérédo-syphilis de deuxième ou troisième génération (Vandermalière).

Toutefois, il est encore impossible d'affirmer la spécificité ou l'aspécificité de telles modifications des réactions de la syphilis après traitement sulfamidé.

Existe-t-il là un phénomène semblable aux réactivations médicamenteuses enregistrées après administration de digitale, de jaune d'acridine, après cures thermales? L'avenir seul le dira, mais ces constatations étaient assez troublantes pour être signalées.

SULFAMIDO RESISTANCE

Dès les débuts de la sulfamidothérapie de la gonococcie, un certain nombre de cas se sont révélés sulfamidorésistants. Nous rappellerons simplement pour mémoire que le nombre de ces cas a diminué en suivant les deux principes suivants :

1° Administration de doses fortes d'emblée;

2° Changement de corps sulfamidé en cas d'échec momentané.

C'est grâce à ces deux méthodes combinées que l'on a pu voir le pourcentage des guérisons atteindre 95 à 97 0/0 des cas.

Cependant, un tel pourcentage ne se maintient pas, si l'on envisage non la généralité d'un pays, mais une collectivité, comme une ville ou même un département.

Prenons pour exemple la ville de Toulon, dans laquelle, en 1938-39, le pourcentage des guérisons atteignait 97 0/0. Ce pourcentage est tombé, dans le dernier trimestre 1939, à 77,4 0/0. Les épидидymites, qui avaient pratiquement disparu (Girard n'avait plus vu d'orchite depuis deux ans) réapparaissent. Chez les 22,6 0/0 d'échecs, l'écoulement en général ne présentait plus de gonocoques, le lendemain ou le surlendemain, il cessait au troisième jour, puis reprenait le cinquième au sixième jour, abondant, avec de très nombreux gonos.

Que se passe-t-il, demande Girard. Avons-nous créé des races de gonos chimio-résistantes, sulfamido-résistantes tout au moins?

Rapprochons cette opinion de celle de Jones, et nous verrons que nous serrons de près la réalité. Le traitement sulfamidé peut créer une sulfamido-résistance. L'expérience thérapeutique apporte les preuves de ce que nous avançons. Reprenons ici les paroles mêmes des meilleurs tenants de la méthode.

G. Milian (Proph. antiv., mai 1939, p. 232).

« Il est à craindre que l'emploi des doses timides ne crée pour plus tard des races résistantes aux sulfamidés, comme la timidité des médecins a créé des races de tréponèmes résistant vis-à-vis du 606. »

Prof. L. M. Pautrier, P. Laugier (Proph. antiven., mai 1939, p. 274).

« Nous avons déjà parlé, au début de cette étude, de la chimio-résistance. Ce facteur mérite d'être retenu dans certains cas; nous avons vu, à plusieurs reprises, des malades qui, pour une raison quelcon-

que, n'avaient pris, dans les premiers jours de traitement, qu'une faible partie de la dose du produit prescrite, puis étaient restés deux à trois jours sans traitement; revus à la consultation ils ne présentaient qu'une sécrétion uréthrale peu abondante, séro-purulente; mais cette sécrétion renfermait encore de nombreux gonocoques intracellulaires. Remis au traitement, cette sécrétion persistait, avec présence de gonocoques. »

« ...On a parlé de races de gonocoques *résistantes d'emblée à la thérapeutique*. Ici encore nous nous appuyerons sur notre expérience personnelle : dans deux cas de blennorragie conjugale, nous avons vu dans l'un, le mari et la femme, guérir très facilement; dans l'autre, au contraire, la chimiothérapie se montrer absolument inactive chez l'un et l'autre partenaires. »

Fernet. P. Durel et collaborateurs (Proph. antiven., mai 1939, p. 298).

« Les résultats sont-ils durables?

« Cinquante malades traitées ont été revues. Vingt fois l'état local ou bactériologique a nécessité une nouvelle intervention thérapeutique.

« Si l'on s'en tient aux cas où le gonocoque a été retrouvé, on voit que celui-ci est reparu chez 16 0/0 des malades revues, celles-ci n'étant que 20 0/0 des malades traitées. Ceci veut-il dire qu'il y a eu présence, à nouveau, des gonocoques, dans 8 cas sur 248, ce qui ferait 3,2 0/0. Sans doute que non, car des malades ont certainement échappé à notre contrôle. »

Enfin, le professeur Gougerot, dans son Rapport annuel, rappelle que (*Proph. antiven.*, mai 1939, p. 374) :

« 1° La chimio-résistance secondaire est un facteur incontestable;

« 2° La chimio-résistance d'emblée est rare, mais elle existe.

« Transportés chez l'animal, ces gonos résistants ne présentent cependant aucune différence de sensibilité aux sulfamides avec les gonos non résistants. (Cohn. *Ann. J. Syph.*, 1938, n° 22, p. 1; Cohn et Peizer, *J. Infect. Dis.*, 1938, n° 36, p. 77.)

« Il s'agirait peut-être alors d'une mauvaise élaboration des médicaments par facteur individuel (Lebœuf, Charpy et Bigot) ou par anergie, la gono-réaction pouvant alors permettre de prévoir d'avance les échecs de la chimiothérapie?

« 3° La persistance de foyers microbiens enfin est admise par tous. »

R. Gouverneur, Jaubert, A. Motz Ch. (*Gazette des Hôpitaux*, 29 avril 1939, p. 599). (Travail de l'hôpital Saint-Louis.)

M. L... vient trouver l'un de nous le 12 octobre 1938. Il est atteint d'une uréthrite gonococcique qu'il a transmise à sa femme.

M. L..., soumis à des lavages au permanganate de potasse et au 693, est guéri en 10 jours. Sa femme, traitée par un autre confrère, est soignée par des injections vaginales de permanganate de potasse et des comprimés de 1162 F — 60 gr. en tout. Elle semble

guérie, tout au moins en apparence, au début de janvier 1939.

M. L... a un rapport avec sa femme le 21 janvier 1939, et trois jours après apparaît une sécrétion uréthrale importante contenant des gonos. Ces gonos sont de même souche que ceux que le malade avait eu en octobre 1938, mais avaient subi l'influence de 1162 F. M. L... est soumis au traitement mixte (693 + lavages). Il absorbe, les cinq premiers jours, 2 gr. par jour sans succès.

Après un intervalle de 15 jours, il ne subit que des lavages au permanganate, il reprend dans les mêmes conditions 10 gr. de 693. Malgré cela, la sécrétion uréthrale contient des gonocoques et il a actuellement dépassé le deuxième mois de traitement. Nous avons obtenu la guérison de notre malade grâce à l'emploi d'un stock-vaccin, très riche en germes, préparé avec des *gonocoques sulfamido résistants* et ayant déterminé à chaque injection de très fortes réactions locales et générales.

Nous rapportons ici deux observations dont nous devons la communication à l'amabilité de M. le Dr Danziger, que nous tenons à remercier ici particulièrement.

1^{re} observation. — G... André-Jacques, 38 ans.

Antécédents : Blennorragie n'ayant pas laissé de séquelles. Vu le 7 mars 1940 avec un écoulement très

important contenant pus et gonocoques abondants intra et extra-leucocytaires. Urines troubles dans les deux verres. Le malade vient de sortir, sur sa demande, de l'hôpital militaire où la veille on a pu le croire guéri, car son écoulement semblait tari. Il a absorbé, depuis le début de son affection remontant à une quinzaine de jours, près de trois tubes de Dagénan et a eu des lavages de permanganate quotidiens.

Le malade reçoit un lavage uréthro-vésical de permanganate « solution faible ». Il se plaint de malaises légers, maux de tête et nausées. Il ne présente pas de signe net d'intoxication par le sulfamide, ni pâleur de la face, ni cyanose des lèvres. Le lendemain, le malade fait téléphoner qu'il a eu des frissons et qu'il a une température de 40°. Il est vu dans la matinée et on ne constate aucun symptôme pouvant être la cause de son état fébrile. Il reçoit une injection de septicémine. Le soir, il a 40°5. L'écoulement est complètement arrêté. Sans qu'il reçoive aucun traitement, la température tombe en lysis. Il met cinq jours à retomber à la température normale. Contrôlé pendant quelques jours, il n'a plus aucun écoulement. La pyrexie a eu raison de l'infection gonococcique. Elle-même semble donc avoir été provoquée par l'abus des sulfamides, qui ont été sans action sur son gonocoque.

2° *observation.* — D... René, 33 ans.

Vu le 2 mars 1940 avec un écoulement aigu avec nombreux gonos. L'infection est purement antérieure, car seule le premier verre est trouble.

Le malade absorbe du Dagénan à la dose de six comprimés par jour les deux premiers jours, quatre comprimés par jour les deux jours suivants, deux comprimés par jour les deux jours suivants.

Il doit venir quotidiennement, à heure régulière, se faire faire un lavage uréthral au permanganate, mais son service (il est mobilisé) l'empêche deux fois, au cours de ces six jours, de venir faire son lavage. Par contre, il prend fidèlement le Dagénan qu'il supporte d'ailleurs sans aucun signe d'intolérance. Le deuxième jour, l'écoulement est demeuré aussi intense, le quatrième jour nettement accru et le sixième jour il a du pus dans les deux verres d'urine, sa blennorragie est totale.

Le Dagénan semble n'avoir eu aucune influence sur sa blennorragie. Depuis le malade est soigné par la méthode de grands lavages de Janet et met deux mois à guérir.

Au cours de ce traitement il est soumis, pendant quelques jours, à une cure de néo-coccyll qui n'a pas plus d'effet que le Dagénan. Revu par nous fin avril, le malade présente encore un écoulement que le laboratoire nous signale : quelques polynucléaires très altérés.

En résumé il s'agit bien, dans ces deux observations, de sulfamido résistance primaire, aucun traitement préalable ne pouvant être incriminé, les doses fortes ayant été respectées et rigoureusement administrées.

Nous nous trouvons donc probablement devant

une variété de gonos sulfamido résistants dont l'origine reste indéterminée.

Faut-il croire à la possibilité d'infection gonococcique contractée avec des partenaires *ayant préalablement été traitées par les sulfamides*, et en état de réactivation, de récive ou de réinfection. Tout porte à le croire, bien que nous ne puissions en administrer la preuve.

Mais, ainsi que le pense Girard et que l'exprime Wolfers, le traitement prophylactique de la blennorragie chez les prostituées semble susceptible de produire des races de gonos sulfamido résistants, et toute infection contractée avec de telles porteuses devient pour l'urologiste un problème thérapeutique justiciable seulement des méthodes classiques pré-chimiothérapique.

ACTION SUR LA SPERMATOGENESE

Nous voulons simplement rappeler ici que les sulfamides ont une action incontestable sur la spermatogénèse.

Les travaux, à ce sujet, se sont multipliés depuis la communication de MM. Gouverneur, Jaubert et Motz à la Société d'Urologie et parmi ceux-ci, signalons ceux du Professeur Pautrier avec Woringer, Roy et Laugier.

Cependant la question est encore trop controversée pour pouvoir être un obstacle à l'utilisation des organo-soufrés.

« Cette action est minime et transitoire », écrit Durel (*La Médecine*, octobre 1938, p. 821), elle est sans importance, comparée à l'efficacité de ces médicaments vis-à-vis de la prévention des complications génitales de la blennorragie chez l'homme et chez la femme.

Maderma (*Rinascenza Med.*, 15 juin 1939) rappelle que l'accord n'est pas fait sur les modifications que la sulfamidothérapie peut amener dans la spermatogénèse « qu'elle peut *inhiber* ou *augmenter*. » Il conclut à une action toxique directe du médicament au cours de son élimination par les glandes génitales.

Telle qu'elle se comporte, la question n'a donc pas encore reçu de solution. Le recul n'est pas encore assez important pour juger en toute connaissance de cause. Mais le fait méritait d'être rapporté.

NOUVEL ASPECT SOCIAL

La recrudescence de la blennorragie. — Tout semble avoir été dit sur l'immense bienfait social que représentait l'introduction dans la thérapeutique anti-blennorragique des produits organo-soufrés : lutte contre ce fléau, la blennorragie et ses complications, contre l'ophtalmie des nouveau-nés, élimination de la gonococcie chez les prostituées, etc. Il est cependant une ombre au tableau : si la sulfamidothérapie a permis de soigner vite et bien les blennorragiques, il semble que, depuis son apparition, le nombre de cas nouveaux n'a fait qu'augmenter.

Jones (loc. cit.) rappelle que, « dans les trois der-

niers mois quarante médecins de Washington, qui n'avaient plus enregistré de cas de blennorrhagie depuis plus d'un an, en ont constaté de nouveaux, dans des milieux où la contagion n'aurait pu être logiquement suspectée ». « La raison de cette réapparition, dit-il, est apparemment la création d'une fausse conception de sécurité devant la partenaire infectée. »

A leur tour, MM. Girard, Ardorino et Jaubert de Toulon, à la Réunion Dermatologique de Lyon, le 8 juin 1939, poussent un cri d'alarme (*Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, sept.-octobre 1939, p. 939) : « Depuis deux ans, nous utilisons les sulfamidés, progrès formidable, et nous espérons voir se tarir ou tout au moins diminuer le flot des blennorrhagiens. Or, depuis deux années que nous employons ces produits et depuis un an que cette thérapeutique est adoptée par à peu près tous les médecins, nous ne voyons pas diminuer la blennorrhagie, au contraire, elle augmente. Dans notre ville de Toulon, nous avons une pierre de touche qui est la Marine Nationale. Elle compte ici, parmi les 40.000 hommes relevant de ses services, environ 25.000 célibataires de 18 à 25 ans. Ces marins ont une vie génitale assez intense et ne sont rien en comparaison d'une garnison de l'intérieur de même effectif, et qui n'a ni les mêmes traditions, ni les mêmes besoins et beaucoup moins d'argent de poche.

« Et la ville de Toulon, avec ses 23 maisons de tolérance, ses 150 prostituées libres, les filles de salle très nombreuses et les servantes de plus de 700 bars, sans compter bien d'autres prostituées clandestines, ouvre un champ immense à leur activité.

« Or depuis des années, la marine, pour chaque cas de maladie vénérienne, nous transmet une déclaration aussi complète que possible, comprenant : le nom (si possible), le signalement, le domicile, etc. (et ceci bien avant la circulaire ministérielle imposant cette liaison). A la suite de ces déclarations, nous faisons toutes les enquêtes nécessaires et transmettons les résultats.

« Eh bien, le nombre de déclarations de blennorragies, non seulement n'a pas diminué, mais au contraire a augmenté : 225 en 1937, 196 en 1935, 155 dans les premiers mois de 1939.

« D'autre part, dans notre dispensaire, nous voyons toute une population, des gens peu aisés, ouvriers, employés, bonnes, etc.

« Le chiffre de ces malades, qui avait un peu diminué en 1937, a augmenté en 1938.

« Ainsi donc, l'an dernier, nous avons eu une légère diminution de la blennorragie, les médecins praticiens de la ville signalaient également que leurs cabinets paraissaient moins achalandés, mais depuis quatre mois, les chiffres ont de nouveau augmenté, aussi bien dans la marine que dans notre dispensaire et chez les médecins praticiens.

« Il semble bien que tout le monde soit d'accord pour dire qu'on n'a plus peur de la blennorragie. On sait maintenant, par des camarades, par la voie de la presse, par les propos des médecins, etc., que la blennorragie est une affection des plus bénignes qui guérit en moins d'une semaine, gratuitement ou pour une somme dérisoire. Il n'y a donc plus lieu de se gêner.

« L'un de nous a vu très souvent, depuis quelque temps, dans son cabinet, des jeunes gens de 15 à 16 ans, des jeunes lycéens, alors qu'autrefois c'était un cas véritablement exceptionnel.

« De même au dispensaire, depuis quelques mois, nous voyons beaucoup plus de jeunes gens.

« Il est bien évident qu'autrefois ces adolescents, connaissant très bien les risques et la longueur de la blennorrhagie, évitaient de la contracter par peur des complications familiales et économiques, maintenant ils n'ont plus la moindre hésitation.

« De même dans la marine, un de nos confrères, interrogeant récemment un certain nombre de marins, concluait qu'eux aussi n'avaient plus peur de la blennorrhagie.

« Les officiers de marine savent si bien actuellement que cette maladie guérit vite que l'un d'eux envisageait, sur un mode moitié sérieux, moitié badin, de fournir de Dagénan les coopératives de bord, comme elles sont fournies de préservatifs.

« D'autre part, nous avons été témoins de nombreuses récidives, nous disons bien récidives et non rechutes, car les malades en question étaient indubitablement guéris, et la guérison prouvée par toutes les épreuves nécessaires.

« Pour six de nos camarades au moins, nous avons eu des réinfections, car il est bien évident, hélas, que la blennorrhagie ne confère par l'immunité.

« Un cas est particulièrement probant :

« Première blennorrhagie, du 9 au 22 mars, guérison vérifiée, réinfection le 17 avril, guérie le 29, soit

deux blennorrhagies en un mois et 20 jours, avec intervalle libre de 26 jours (fiche 152).

« Un des effets certains de la sulfamidothérapie serait-il donc de multiplier le nombre des atteintes pour un même individu ? »

« Si la nature a voulu mettre par la maladie un frein à certaines expansions, l'art de l'homme ne vaudrait-il pas à l'encontre ? Matière à réflexion pour les moralistes. »

Nous croyons que cette citation se suffit à elle-même, car elle porte en elle ses conclusions.

CONCLUSIONS

Des faits que nous venons de rapporter impartialement, il semble se dégager les conclusions suivantes :

1° Les sulfamides modifient l'aspect sur lame du gonocoque de telle manière qu'ils en rendent fréquemment l'identification très délicate, sinon impossible;

2° Le micrococcus catarrhalis, provenant d'une contagion par coït *per os* semble, au moins dans certains pays, être fréquemment responsable d'infections à allure gonococcique. Ce microbe étant fort sulfamido sensible, de telles infections pourraient représenter une part importante de guérisons éblouissantes attribuées aux organo-soufrés. Toutefois, nous manquons à ce propos de documents statistiques quant à la France, mais pensons qu'une enquête faite à ce sujet par les médecins chargés de la surveillance des prostituées pourrait infirmer ou affirmer cette hypothèse;

3° La thérapeutique sulfamidée est susceptible de rendre positives les réactions sérologiques de la syphilis chez les sujets en état de syphilis latente ou chez lesquels celle-ci peut n'être même pas soupçonnée;

4° La sulfamido résistance secondaire semble exister, un gonocoque ayant subi l'action des organosoufrés étant peut-être susceptible de devenir sulfamido résistant. La sulfamido résistance primitive est certes rare, mais elle existe;

5° Les sulfamidés agissent sur la spermatogénèse sans que nous puissions encore affirmer que cette action est minime et transitoire ou si elle sera importante et de longue durée;

6° La sulfamidothérapie qui, socialement parlant, permet de diminuer d'une manière formidable les complications génitales ou autres de la blennorrhagie, a eu cette conséquence inattendue d'augmenter récemment et dans certains milieux la fréquence de la maladie, en particulier chez les très jeunes gens et les femmes par la notion de fausse sécurité que la diffusion des résultats « miraculeux » de cette thérapeutique a fait germer dans l'esprit du public.

Vu : *le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *le Président de la thèse,*
M. CHEVASSU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Devant l'abondance de la littérature concernant la sulfamidothérapie de la blennorragie, nous avons dû limiter notre énumération de références aux seuls articles cités dans notre texte.

ALYEA (E. P.) et DANIEL (W. E.). — Sulfanilyl-sulfanilamide therapy in sulfanilamido resistant gonorrhea. (*South. M. J.*, 32 : 608-613, juin 1939.)

BARBELLION (P.), TORRES (F.), LEON. — Sulfamides et spermatogénèse. (*Bull. de la Soc. Fr. de derm. et syph.*, séance du 16 juin 1938, n° 6.)

BARBELLION (P.), TORRES (F.) et LEON. — Troubles de la spermatogénèse causés par les sulfamides. (*Journ. des Prat.*, n° 29, 16 juillet 1938, p. 165.)

DUREL (P.). — Le traitement de la blennorragie depuis l'utilisation des sulfamides envisagé du point de vue social. (*Annales d'hygiène publique, industrielle et sociale*, 29 avril 1939, n° 4, p. 156.)

- DUREL (P.). — Traitement de l'urétrite blennorragique masculine (en particulier par 693) chez les sujets qui ne peuvent recevoir de soins locaux. (*Presse Méd.*, 46, 1571-1573, 26 octobre 1938.)
- FELKE. — Das Verhalten der Gonokokken gegenüber der Chemotherapie. (*Klin. Woch.*, 18, 518-569, 22 Apr. 1939.)
- GIRARD, ARDORINO et JAUBERT. — Note sur 50 cas de blennorragie masculine traités par le 693 sans traitement local. (Séance du 20 janvier 1939, *Bull. de la Soc. Fr. de derm. et de syph.*, t. 46, n° 4, avril 1939, pp. 461-464.)
- GIRARD, ARDORINO et JAUBERT. — Résultats paradoxaux de la sulfamidothérapie. (*Bull. Soc. Fr. de derm. et de syph.*, sept.-oct. 1939.)
- GOUVERNEUR (R.), JAUBERT (A.) et MOTZ (Ch.). — Action inhibitrice de certains déridés organiques du soufre sur la spermatogénèse de l'homme. (*Bull. Soc. Fr. d'urologie*, pp. 60-84, 21 février 1938.)
- GOUVERNEUR (R.), JAUBERT (A.) et MOTZ (Ch.). — *Gazette des Hôpitaux*, 29 avril 1939, p. 599.)
- JANET (J.). — Chimiothérapie blennorragique seule ou associée au traitement local. (*Ann. de mal. vén.*, 34, 359-634, juin 1939.)
- JONES (W. R.). — Sulfanilamide may revolut. laboratory identification of gonococci; microslide characteristics have changed. (*Am. J. Syph. Gonorr. Ven. Dis.*, 22, 349-354, May 1938.)

- LEROY (J.). — A propos de quelques blennorragies traitées par la (paraminophényl sulfamide) pyridine (693) sans soins locaux. (*Ann. mal. ven.* 33, 729-754, déc. 1938).
- MADERNA (C.). — Préparation sulfamidée et spermatogénèse. (*Rinascenza Med.*, t. 16, n° 11, 15 juin 1939, pp. 367-368; in *Pr. Méd.*, 7-10 fév. 1940, n°s 13-14, p. 21.)
- PAUTRIER (L.-M.), LAUGIER. — La sulfamidothérapie de la blennorragie. Résultat. (*Proph. antiven.*, mai 1938.)
- PAUTRIER (L.-M.), WORINGER (Fr.), ROY (J.-R.) et LAUGIER (P.). — A propos de l'action des produits organiques soufrés sur la spermatogénèse. (*Bull. de la Soc. Fr. de derm. et de syph.*, séance du 16 juin 1938, n° 6.)
- PERIN (L.) et GUEROULT (A.). — Sulfamidorésistance secondaire à l'ingestion répétée des dérivés sulfamidés à petites doses. (Séance du 11 mai 1939, *Bull. de la Sté Fr. de derm. et de syph.*, tome 46, n° 4, avril 1939, pp. 669-673.)

*Nous remercions tout particulièrement les Fichiers
du Monde médical pour leurs précieux conseils.
Hommage et profonde gratitude.*

